

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

372

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis BRIMONT

Né à Saïgon, le 23 décembre 1904

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Médaille de bronze de l'Académie de Médecine (vaccination antidiphtérique)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

PAR LA

CHIMIOTHÉRAPIE ACRIDINIQUE

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis BRIMONT

Né à Saïgon, le 23 décembre 1904

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Médaille de bronze de l'Académie de Médecine (vaccination antidiphthérique)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE

PAR LA

CHIMIOTHÉRAPIE ACRIDINIQUE

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930



DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ¹	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique ¹	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 BINET Physiologie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . . Pathologie médicale.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ. Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale
 GATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. Pathologie expérimentale
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER. . . . Pathologie chirurgicale
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.). Pharmacologie.
 MILLOT Histologie.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 MULON. Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale,
 RICHET. Physiologie.
 SÉZARY. Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . . Clinique médicale.
 CHIRAY. . . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. . Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE Clinique méd.
 LÉRI. . . . Clinique médicale.
 AUVRAY. . . . Clinique chirurgicale.
 BASSET. . . . Clinique chirurgicale.

MM.

CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU . . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER . . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL . Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

M. LE DOCTEUR ERNEST BRIMONT

Médecin des Troupes coloniales

*Mort à la tâche à l'âge de vingt-
neuf ans et dont la vie m'est un
exemple de travail et d'honneur.*

A MA MÈRE

A MA SOEUR

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Institut

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

Sous-directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous ayant accueilli comme
interne à l'Hôpital Pasteur n'a
cessé de nous prodiguer ses con-
seils et enseignements cliniques et
nous a toujours témoigné la plus
grande bienveillance.*

A MONSIEUR F. MESNIL

Professeur à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR M. CAULLERY

Professeur à la Sorbonne
Membre de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCHOUX

Professeur à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui n'ont cessé de me prodiguer
des encouragements et de me gui-
der dans la vie, en témoignage de
la reconnaissance que je leur dois
pour les miens et pour moi.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Professeur de Clinique médicale des Enfants
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGE :

- M. LE PROFESSEUR AUGUSTE BROCA (*in memoriam*).
- M. LE DOCTEUR RICHE.
- M. LE DOCTEUR ROBINEAU.
- M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

EXTERNAT :

- M. LE PROFESSEUR PIERRE DESCOMPS.
- M. LE DOCTEUR DE MASSARY.
- M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).

A MONSIEUR LE DOCTEUR VEILLON

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

En témoignage de toute ma gratitude et de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DARRÉ

Médecin de l'Hôpital de la Charité
Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Respectueux hommage.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MM. LES DOCTEURS : VEILLON, DARRÉ, ABBÉ MAU-
MUS, LOISEAU, A. T. SALIMBENI, DUJARRIC
DE LA RIVIÈRE, ÉTIENNE ROUX, RENÉ MARTIN.

A MONSIEUR EDMOND TENDRON

Chef de service à l'Institut Pasteur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE LA FIÈVRE DE MALTE
PAR LA
CHIMIOTHÉRAPIE ACRIDINIQUE

INTRODUCTION

Autrefois cantonnée dans certaines régions du bassin méditerranéen, la mélitococcie, que l'on appelait pour cette raison fièvre de Malte ou fièvre méditerranéenne pouvait être considérée comme une maladie exotique.

Depuis longtemps déjà, elle s'est étendue à des régions jadis indemnes, non seulement en France, mais dans le monde entier.

En France, la mélitococcie ou fièvre ondulante se rencontre surtout en Corse, en Provence, et dans le Languedoc, mais on en signale aujourd'hui des cas à Paris et dans toutes les grandes villes ce qui a permis à MM. Robert Debré, Julien Marie et Paul Giroud (1) de dire que, après avoir gagné par sa fréquence dans le Midi de la France le titre de maladie Métropolitaine, cette maladie peut devenir une « maladie parisienne ».

1. Société médicale des Hôpitaux, 16 décembre 1927.

D'autre part, comme l'a dit M. Ch. Nicolle : la « mélitococcie est en train d'évoluer, elle a tendance à devenir chronique, c'est une maladie qui, plus tard, deviendra, par ses manifestations et sa chronicité une des affections les plus fréquentes et les plus tenaces.

« La mélitococcie est une « maladie d'avenir ».

L'intérêt de cette question est encore lié à deux catégories de faits :

a) Les rapports du *micrococcus melitensis* avec les *bacillus abortus* de Bang ;

b) L'application à la maladie des techniques biologiques modernes pour le diagnostic et le traitement ;

a) Jusqu'en 1910, basant sur les notions acquises hors de notre territoire, à Malte — berceau probable de cette affection — et en Afrique du Nord, on pouvait dire : la fièvre ondulante est due à un microbe, le *micrococcus melitensis*, qui infecte la chèvre et, de cet animal se transmet à l'homme par les laitages contaminés.

Depuis cette époque, surtout au cours de ces dernières années, les cas de fièvre ondulante se sont multipliés de tous côtés, sur l'ancien comme sur le nouveau continent et les investigations épidémiologiques qui les ont accompagnés ont profondément modifié les données initialement acquises ; d'autre part, des découvertes bactériologiques, parties des Etats-Unis, ont jeté quelques doutes sur l'unicité du *micrococcus melitensis* dont l'espèce

pourrait être plus complexe qu'on ne le croyait ; de telle sorte qu'actuellement, le problème étiologique de la mélitococcie ne se présente plus avec la simplicité d'il y a vingt ans ; et qu'à la formule donnée plus haut, devenue surannée, en raison de la complexité et de l'incertitude de nos connaissances, nous devons en substituer une autre plus élastique : la fièvre ondulante est due à des microbes de l'espèce *Brucella*, hébergés par plusieurs espèces animales et qui sont transmis à l'homme par contagé direct ou par contamination indirecte alimentaire.

b) Nulle maladie spécifique n'offre un aspect clinique plus polymorphe que la fièvre de Malte.

Non seulement, elle ne possède aucun signe caractéristique, mais encore la plupart des grands symptômes habituels sont d'intensité très variable ; le diagnostic clinique est donc le plus souvent très délicat surtout lorsqu'il s'agit d'un cas isolé, comme il en est habituellement dans nos régions. Il faut aujourd'hui compter avec la mélitococcie dans toutes les pyrexies de longue durée et il faudra toujours le secours des épreuves de laboratoire pour arriver à la certitude.

Le laboratoire fournit trois modes d'investigation pour le diagnostic de la mélitococcie.

1^o Méthode directe : l'hémoculture.

2^o Méthode indirecte : Séro-réaction de Wright.
Réaction à la mélitine de Burnet.

Malgré l'intérêt présenté par l'étiologie et le diagnostic de la mélitococcie, la place nous manque

pour développer plus longuement ce sujet puisque notre but est d'étudier le traitement de cette affection.

Nous étudierons successivement :

Les traitements employés jusqu'au jour où Izar en Italie, Darré et Laffaille en France attirèrent l'attention sur la trypaflavine et montrèrent tout l'intérêt de ce nouveau médicament ; puis, après cette revue d'ensemble nous insisterons plus particulièrement sur la chimiothérapie de la fièvre de Malte par les dérivés de l'acridine.

Nous remercions vivement les docteurs Veillon, Darré, René Martin et Laffaille et tous ceux qui ont bien voulu nous donner leur appui, de la bienveillance qu'ils n'ont cessé de nous témoigner et de l'aide qu'ils nous ont prêtée dans l'établissement de ce travail.

LE TRAITEMENT CLASSIQUE CURATIF DE LA MÉLITOCOCCIE

Les traitements opposés à la fièvre de Malte sont aussi nombreux que variés et c'est cette multiplicité même qui semble prouver leur inefficacité.

Lorsque, avec les difficultés que nous venons de rappeler rapidement, on est parvenu à établir le diagnostic de fièvre de Malte, il reste encore un sérieux obstacle à vaincre : quel traitement lui opposer ?

Evidemment, il faudra, avant tout, placer le malade dans des conditions d'hygiène et de traitement convenables ;

a) Isolement, désinfection des déjections, surtout des urines, des chemises et des draps baignés de sueur, du crachoir (car un mélitococcique crache environ une fois sur trois), protection contre les mouches, elles-mêmes susceptibles de transmettre la maladie.

b) Institution d'un régime : alimentation légère mais substantielle même pendant la période fébrile.

Il faudra instituer un traitement symptomatique :

a) Contre la fièvre : hydrothérapie, antithermiques à doses modérées.

b) Contre les sueurs : thérapeutique habituelle.

c) Contre les algies : révulsion locale.

d) Contre la constipation : laxatifs.

e) Contre l'asthénie : adrénaline, extrait surrénal.

f) On traitera les diverses localisations (pulmonaires, hémorragiques, orchitiques...) de la façon habituelle.

Quant au traitement curatif proprement dit, il comprend des médications multiples que l'on peut, pour plus de clarté, classer comme suit, tout en reconnaissant qu'elles empiètent les unes sur les autres.

A) Médications anti-infectieuses proprement dites.

B) Médications utilisant le choc colloïdoclasiqne, de Widal.

C) Médications dites spécifiques ;

A) Médications anti-infectieuses

Comme on pourra le voir au cours de la longue énumération qui va suivre, on peut dire que toute la gamme des agents anti-infectieux a été utilisée contre la mélitococcie.

Rappelons d'abord, pour mémoire, les essais de traitement en ingestion et en injection par la quinine, en qui les premiers expérimentateurs avaient cru trouver un médicament spécifique — par le bleu de méthylène, par l'adrénaline.

Signalons, pour nous efforcer d'être complet, l'application à la fièvre ondulante de la méthode de Souligoux (injection intra-musculaire de sels mer-

curiels) — emploi de l'éthylhydrocupréine (Izar).

Contre la mélitococcie, les métaux colloïdaux, l'uroformine, les nucléinates, l'abcès de fixation par injection térébenthinée, et les injections de pus aseptique (médication dite « leucogène ») furent les médications anti-infectieuses les plus employées.

Médication colloïdale : collargol (méthode Souleyre), électrargol (Petrilli, Bourget, Carrieu, Weill et Ménard), rhodium colloïdal, or colloïdal. Sauf administrés par voie intra-veineuse, ces médicaments donnèrent des résultats décevants. Il en est de même pour l'uroformine qui, par la bouche, est inactive à faible dose et qui, à dose élevée, peut donner des accidents urinaires. Par voie intra-musculaire, elle est, non seulement inefficace, mais douloureuse.

Les injections sous-cutanées d'une solution de nucléinate de soude furent tentées par Audain.

L'abcès de fixation a donné des résultats plus appréciables, influençant utilement la marche de la maladie, il donna de bons résultats dans les formes traînantes, là où la vaccinothérapie avait échoué (H. Roziès, Chaix, Aycard).

La pyothérapie ou injection de pus aseptique (pyoformine) préconisée en thérapeutique par Hiss, Bridé, Le Bourdellès, Netter, ne semble pas avoir été expérimentée contre la fièvre ondulante, nous n'en connaissons pas d'observation.

B) Médication de choc

La colloïdoclasothérapie a été fréquemment mise en œuvre contre la mélitococcie sous ses deux formes principales :

a) Injections intra-veineuses.

b) Protéinothérapie.

1. *Injections intraveineuses.* — En vue de déclencher un choc colloïdoclasique (Widal) on mit en œuvre les agents les plus variés :

Métaux colloïdaux à savoir : collargol, électargol intraveineux (Petrilli, Carrieu, Weill et Ménard), or colloïdal, rhodium colloïdal.

De nombreux expérimentateurs mirent en œuvre les injections intraveineuses d'uroformine, la septicémine ; les avis sont très partagés quant aux résultats (échecs signalés par de Partearroyo, Montel — bons résultats pour Suzeau et Noël Laurent).

De Partearroyo insiste sur la remarquable efficacité sur la fièvre du néosalvarsan associé ou non à la vaccinothérapie.

En Amérique Roos et Paton-Martin emploient couramment le mercurochrome ou « composé 202 » (ce produit est peu connu en France).

Quelques auteurs cherchèrent à obtenir un choc colloïdoclasique avec d'autres substances que les substances antiseptiques, essais de Lauze qui obtient des résultats favorables à la suite d'injection

intraveineuse de sérum glucosé. A rapprocher de ces essais les tentatives de Burnet (injection intraveineuse de vaccin, réactions très violentes, résultats irréguliers).

II. *Protéinothérapie*. — Ses quatre formes principales furent opposées à la mélitococcie, à savoir :

1^o La peptonothérapie ;

2^o La lactothérapie ;

3^o L'hémothérapie ;

4^o L'autosérothérapie.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'observation favorable à la peptonothérapie. Les réactions consécutives à la lactothérapie, le plus souvent violentes et pénibles, peuvent être utiles mais font souvent refuser ce traitement par le patient. L'hémothérapie a été utilisée sous forme d'autohémothérapie par Darbois, Girbal, Oddo qui ont publié des observations favorables à la méthode. Courcoux enregistre un échec sur 10 cas précocement traités ; Lauze n'obtient qu'un seul succès. Nous ne connaissons pas d'observation d'hétérohémothérapie. L'autosérothérapie (lymphothérapie d'Artault de Vevey) a été tentée par d'Oelsnitz et Liotard et a donné une évolution abortive 2 fois sur 5. Mêmes conclusions favorables de Philip, Modinos (d'Alexandrie), Roziès, Lassablière qui obtiennent d'heureux résultats en modifiant la méthode de lymphothérapie (phlycténothérapie).

MÉDICATIONS SPÉCIFIQUES

Elles comprennent :

- 1^o La sérothérapie ;
- 2^o La vaccinothérapie ;
- 3^o L'emploi des extraits microbiens.

I. — Sérothérapie.

La sérothérapie avec du sérum de chevaux immunisés de façons diverses n'a pas donné en général de bons résultats jusqu'ici.

Essais de Wright, Neusser et Fonstanos, Eyre, Duran de Cottes, Aldridge, Fitzgerald, Ewald.

Les sérums les plus connus sont : celui de Trambusti et Donzello avec lequel Barduzzi, Missiroli et Natali ont eu des résultats satisfaisants et celui de Sergent dont l'action fut inconstante (Sergent et Lhéritier).

Les travaux de Duran de Cottes, de Partearroyo sont peu favorables à la sérothérapie.

Dans la pratique on peut dire que la question de la sérothérapie est loin d'être au point.

La sérothérapie humaine (sérum de convalescent) ou de malades anciens comprend encore trop peu d'observations pour qu'il soit possible de se faire une opinion.

II. — La vaccinothérapie.

La valeur de la vaccinothérapie a été et est encore très discutée.

a) STOCKS-VACCINS. — 1^o *Stocks-vaccins de melitensis*.

Les premiers essais sérieux du traitement de la mélitococcie par les stocks-vaccins datent de 1907 (Cultures chauffées de mélitensis. Eyre, Reyd et surtout Basset-Smith). En Algérie, en Tunisie, en Italie, surtout en Espagne, de nombreux travaux soulignent les efforts réalisés dans cette voie. Les essais et les publications de Sergent et Lhéritier en Algérie ; de Nicolle et Burnet à Tunis, de Duran de Cottes en Espagne, de Ranque et Senez de Dargein et Plazy en Provence méritent d'être cités parmi les plus importants.

Signalons les vaccins les plus connus et les plus actifs :

Vaccins chauffés (procédés physiques) :

Vaccin de Rey.

Vaccin de Basset-Smith.

Vaccin de Sergent.

Vaccin de l'Institut Pasteur.

Vaccins stérilisés par l'addition d'antiseptiques (procédés chimiques) :

1^o A l'éther, vaccin de Duran de Cottes.

2^o A l'iode, vaccin de Ranque et Senez.

3^o Fluoré, vaccin de Nicolle.

Vaccins sensibilisés procédés biologiques :

1^o Avec le sérum des malades (vaccin de Dargein et Plazy).

2^o Avec du sérum de convalescents (vaccin de Caronia).

Cette méthode de traitement ayant donné des résultats très irréguliers, elle rencontre des partisans mais aussi beaucoup d'adversaires.

Contre. — Eyre, Rey signalent à côté de résultats favorables, des échecs. Basset Smith reconnaît la vaccination utile dans les cas chroniques mais dangereuse dans les cas aigus. C'est également l'opinion de F. R. de Partearroyo. Dans un récent précis de pathologie générale Bezançon et Philibert malmènent la vaccinothérapie qu'ils traitent d'inefficace et de dangereuse. Burnet lui-même tout en soulignant l'importance a pu écrire qu'elle était très discutée et malheureusement discutable. Fiessinger, Halbron, Dargein, Vendeuvre, Ducamp publient leurs insuccès. Mais le réquisitoire le plus violent fut celui d'Alfred Coury niant l'innocuité et l'efficacité de la vaccinothérapie antimélitococcique.

Ranque et Senez ont répondu à la première accusation en déclarant « qu'en trois années ils avaient délivré plus de 10.000 ampoules de vaccin et qu'aucun accident ne leur avait été jusqu'ici signalé... Bien plus, les 10.000 injections ont été faites à des doses en général 100 fois plus élevées que celles considérées par Coury comme dangereuses ».

Reste le reproche d'inefficacité. Pour le discuter nous sommes amenés à signaler les résultats heureux des partisans de la méthode.

Pour. — Les observations favorables sont innombrables. Les premiers vaccins eux-mêmes, ceux de Rey, de Basset-Smith ont connu des succès. D'As-

tros, Murel, Le Merle, Sivan, Nicolle, Caronia, Roziez (d'Aups), Ranque et Senez, Durand (de St-Pargoire), Gravier, Longeron, Morenas, Goiny, Sergent, Mignot et Kourilsky publient leurs résultats heureux. Les plus importantes statistiques sont celles de l'Ecole espagnole, et en France celles de Ranque et Senez, Duran (de Cottés) dans une étude de 600 cas conclut à l'efficacité du vaccin. Dans leur travail Ranque et Senez faisant état de 200 observations dues à des médecins provençaux, affirment que « le traitement vaccinal est susceptible de raccourcir la durée de la mélitococcie ; en deuxième lieu, que la maladie évolue d'autant plus vite que le traitement est commencé plus tôt ».

2° *Stock vaccins de B. abortus.*

Des essais de vaccination ont été réalisés avec le « sosie » du *M. melitensis* : le *B. abortus*. Aurichio cite des cas, où du vaccin d'abortus aurait produit la guérison par deux inoculations dans le muscle, de chacune 500 millions de germes. Ledoux publie un échec. Burnet a expérimenté cette méthode avec des résultats inconstants.

3° *Extraits de corps microbiens.*

De très intéressantes observations concernent les résultats dus : *a*) à la mélitine (filtrat de culture de *melitensis*) ; *b*) à l'endoprotéine ou endoglobine de Reilly préparée avec le *bacillus abortus*.

a) *Extrait de melitensis*. — La mélitine de Burnet est capable d'une action curative. Elle a donné de bons résultats entre les mains de son auteur, d'autres cas favorables ont été rapportés par Lemierre, Marchal et Jaubert (1) ainsi que par Debré, Marie et Giroux.

b) *Extrait d'abortus*. — Courtois Suffit, Garnier et Liège rapportent un cas de guérison d'une fièvre de Malte datant de trois mois, à la suite d'une injection unique d'une endoprotéine (endoprotéine de Reilly (2) Montel rapporte également une guérison au 111^e jour d'une mélitococcie ayant résisté aux thérapeutiques habituelles à la suite d'une seule injection d'un extrait d'abortus (3). Il est difficile de discerner dans ces résultats thérapeutiques la part des phénomènes de choc banal et celle qui revient à l'action des protéines spécifiques de l'abortus employé. De toutes récentes publications de Cambacédès, Cochez et Garnier « qui ont recueilli 14 observations militent en faveur de ce traitement et recommandent, en tenant compte de l'intensité de l'intradermoréaction, l'emploi de doses susceptibles de déterminer une réaction générale nécessaire et suffisante ».

1. Lemierre, Marchal et Jaubert, Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 16 déc. 1927.

2. *Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} septembre 1926, n° 70.

3. Comité Médical des Bouches-du-Rhône, séance du 9 nov. 1928.

b) AUTOVACCIN.

Le cas de Courcoux, Lelong et Corday (1), ceux de Dargein ne retirèrent aucun bénéfice de l'emploi d'un autovaccin. Par contre, l'école espagnole, surtout avec Ricardo Morragas (de Barcelone), enregistre des résultats heureux et en admet l'action réellement abortive. En France, l'école montpelliéraine avec Lisbonne, Mlle Sentis, Dubois, Durand, publie des observations favorables. Chez un malade observé par Lisbonne, l'injection d'un autovaccin suffit, dès la première piqûre, pratiquée une quinzaine de jours après le début de la maladie, à faire disparaître la fièvre. Trois nouvelles injections maintinrent la guérison (Lisbonne, fièvre de Malte et auto-vaccinothérapie) (2). Deux ans plus tard, accusant une proportion de succès de 60 % le même auteur a pu écrire qu'à son sens cette thérapeutique reste « la seule existante dans cette maladie », avis partagé par beaucoup d'auteurs (La séro-agglutination et la vaccinothérapie de la mélitococcie, Lisbonne et Devèze) (3).

En dehors des formes hémorragiques où la vaccinothérapie pour certains serait contre-indiquée, cette thérapeutique doit toujours être retenue, car elle a des succès indiscutables à son actif.

1. Soc. méd. des hôpitaux, 7 juillet 1922.

2. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, 4 juill. 1924.

3. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, 4 juin 1926.

LA TRYPAFLAVINE

Avant d'étudier l'action de la trypaflavine dans la fièvre de Malte nous voudrions très rapidement résumer les diverses étapes qui amenèrent à son emploi.

La thérapeutique anti-infectieuse, après avoir bénéficié de l'emploi de substances comme le chlorhydrate d'optochine et le mercurochrome employés à l'étranger, fit appel aux matières colorantes organiques.

En 1904, paraissaient les travaux de Shiga et Ehrlich sur le traitement des trypanosomiasés par une matière colorante azoïque : le trypanorouge.

Ces premiers essais furent renouvelés d'abord vis-à-vis des maladies parasitaires, des protozooses, puis appliqués aux maladies microbiennes.

Parmi les principaux colorants expérimentés, on trouve notamment les dérivés de l'acridine.

Les colorants acridiniques les plus étudiés furent le jaune d'acridine ou trypaflavine et la gonacrine. Ces deux produits sont, d'ailleurs, très voisins.

La gonacrine, produit français est du chlorométhylate de diamino-acridine.

La trypaflavine, produit allemand est le chlorhy-

drate du chlorométhylate de diamino-acridine (chlorure 3-6 diamino-diméthyl-acridine).

Rappelons succinctement ce qu'est la trypaflavine du point de vue chimique :

C'est une base obtenue par condensation à chaud de la meta-phénilène-diamine avec l'acide formique ou l'acide oxalique en présence de glycérine et de chlorure de zinc. Poudre inodore, de saveur amère, couleur brun rougeâtre, soluble dans l'eau (1 p. 5) en donnant des solutions jaunes fluorescentes légèrement acides, non altérées à l'ébullition, soluble dans l'alcool (1 partie dans 40 parties) et dans la glycérine (1 partie pour 4 parties).

Elle se dissout dans l'acide sulfurique concentré en donnant une coloration jaune faible et une intense fluorescence bleu vert. Sa solution dans HCl dilué se colore en violet par addition d'azotite de soude.

Usages. — Antiseptique énergique d'une action bactéricide plus marquée en présence de sérum qu'en présence d'eau.

C'est une substance peu toxique pour les phagocytes et les cellules épithéliales ; ses solutions aqueuses sont stables en présence du sérum physiologique artificiel, elles précipitent par les solutions de sublimé, de phénol et d'hypochlorites.

L'action antiseptique de ses solutions paraît être liée à leur ionisation, la solution à 1/5000 étant plus bactéricide que celle à 1/2000 ; elle est en outre plus marquée à la lumière. On l'emploie en solution à

1/1000 pour le lavage des plaies infectées et pour injections uréthrales dans la gonorrhée ; on l'utilise aussi comme nous allons le voir, en injections intra-veineuses, en solution à 1/100 dans les cas d'infection généralisée.

La trypaflavine, après avoir été expérimentée avec des succès divers contre le streptocoque et le staphylocoque avait donné de bons résultats contre le gonocoque et le méningocoque, cocci tous deux gram négatif.

Izar, puis Darré et Laffaille basant sur la similitude morphologique du melitensis et des deux germes précédents eurent l'idée d'essayer cette thérapeutique contre la fièvre de Malte.

Il est à noter, comme le fait remarquer Jausion, que, en dehors même de tout effet bactéricide, les dérivés acridiniques exercent une action très favorable sur l'état général et la nutrition.

A cet égard, il en est un peu de la famille acridinique comme de la famille arsenicale.

TRAITEMENT CURATIF DE LA MELITOCOCCIE PAR LA TRYP AFLAVINE

Connaissant l'action bienfaisante les dérivés acridiniques employés contre les maladies bactériennes, il était logique de les essayer contre la mélitococcie.

Izar, le premier, en Italie étudia l'action empêchante et bactéricide des dérivés acridiniques sur les cultures de *M. mélitensis*. Dès 1926, puis en 1927 cet auteur publia avec Mastrojeni les résultats de ses essais *in vitro* et *in vivo*.

Le tableau ci-dessous, emprunté à Izar montre l'action de dilutions de plus en plus faibles de gonacrine et de trypaflavine sur des cultures de *M. mélitensis*.

TABLEAU I
Ensemencement le 13 juillet.
(Souche de *micrococcus melitensis*).

Dilutions	Lecture le :					
	16/8	17/8	19/8	21/8	23/8	25/8
Gonacrine :						
1/64 mille	—	—	—	—	—	—
1/128 mille	—	—	—	—	—	—
1/256 mille	+	+	+	+	+	+
Trypaflavine :						
1/64 mille	—	—	—	—	—	—
1/128 mille	—	—	—	—	—	—
1/256 mille	—+	—+	+	+	+	+
Tubes témoins	+	+	+	+	+	+

Des expériences pratiquées *in vitro* par Izar et Mastrojeni il résulte que :

1° La gonacrine et la trypaflavine ont une action empêchante et bactéricide nette sur le micrococcus melitensis ;

2° Qu'une telle action est exaltée par l'addition de sérum humain normal et peut-être encore plus par l'addition d'un sérum immun ;

3° Que l'irradiation pendant 25 minutes d'une solution de ces produits n'en modifie pas le pouvoir empêchant et bactéricide ;

4° Que, d'autre part, l'addition de sulfate de potasse et de chrome ne modifie pas le pouvoir bactéricide des dérivés de l'acridine alors que l'addition de sulfate d'alumine ou de potasse augmente ce pouvoir.

. *In vivo*, Izar a relaté des résultats remarquables dans une cinquantaine de cas de mélitococcie choisis parmi les plus sévères et où le médicament se montrait parfois capable de couper court à l'évolution morbide dès la première infection. Les conclusions étaient les suivantes (1) :

L'injection intra-veineuse de trypaflavine influence favorablement l'évolution de la fièvre de Malte. Cette action est d'autant plus marquée que la quan-

1. Izar et Mastrojeni, *Sur la chimiothérapie de la fièvre de Malte* (Boll. della Soc. di Biol. Speriment., déc. 1926; *Riforma medica*, 1927, n° 5).

Izar, *Ressegni internazionale di Clinica Terapica*, t. V, n° 11, nov. 1927.

tité injectée est plus forte. La dose optima semble 1 centigramme par kgr. corporel.

Il suffit parfois d'une dose maxima pour éteindre la maladie. Souvent, le nombre des injections ne dépasse pas 2 ou 3 et la guérison est acquise.

Parfois une première injection est suivie d'une rechute et il faut reprendre le traitement. Une nouvelle injection assurera l'apyrexie définitive.

Izar administra aussi la trypaflavine en lavements répétés à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30.

En France MM. Darré et Laffaille ayant à l'hôpital de l'Institut Pasteur l'occasion de traiter une mélitococcie eurent eux aussi l'idée d'employer la trypaflavine. La publication de leurs résultats eut le mérite de faire connaître en France l'action du jaune d'acridine dans la mélitococcie et de susciter de nombreuses recherches sur cette thérapeutique. Lorsqu'on connaît la décourageante ténacité de la fièvre ondulante en dépit de la plupart des traitements jusqu'ici proposés, de tels résultats ne sauraient être trop remarqués.

La méthode de Darré et Laffaille diffère de celle d'Izar et offre sur celle-ci l'avantage d'être mieux supportée par le malade, les doses comme nous allons le voir étant moins élevées et ces auteurs recherchant plus l'action stérilisante de la trypaflavine que l'action du choc.

Nous reproduirons *in extenso* l'observation de MM. Darré et Laffaille : voici en effet un cas de mélitococcie où d'une façon nette et indiscutable la

guérison a été obtenue avec une rapidité inconnue jusqu'à ce jour sous l'influence d'injections intraveineuses de trypaflavine.

OBSERVATION I (MM. Darré et Laffaille)

(Un cas de fièvre de Malte guéri par les injections intraveineuses de trypaflavine, par MM. Darré et Laffaille, Académie de médecine, 19 octobre 1928, pp. 1000-1002).

Ca... (Antonin) vingt-neuf ans et demi, entre à l'hôpital Pasteur le 25 mai 1928 pour fièvre de Malte.

On apprend qu'il aurait contracté la fièvre de Malte en Tunisie à huit ans, après avoir bu du lait de chèvre ; la maladie dura trois mois, et depuis, il fut tout à fait bien portant.

Il y a un mois et demi, il présenta les signes d'un léger embarras gastrique, accompagné de fièvre, et depuis ce moment, sa température resta constamment élevée, oscillant régulièrement entre 37°4 et 39°6 ; il accusait en même temps de petits frissonnements dans l'après midi, des sueurs profuses la nuit, de l'asthénie, de l'insomnie, mais malgré un amaigrissement de plusieurs kilogrammes, son état général restait cependant assez satisfaisant.

A son entrée, la température est à 39°, le pouls à 100. La langue est saburrale, mais humide. L'appétit est conservé, il y a un peu de constipation. Le ventre n'est pas ballonné, il n'y a pas de taches rosées. Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal. La rate est fortement hypertrophiée, accessible nettement à la palpation lorsque le malade respire fortement.

Bien que le malade tousse un peu et expectore quelques crachats muqueux, on ne trouve rien d'anormal à l'auscultation des poumons, l'examen radioscopique ne montre aucune ombre suspecte ; l'examen des crachats ne décèle pas de bacille de Koch.

Le cœur est normal.

Les urines sont rares, foncées, ne contiennent pas d'albumine.

A part une assez forte céphalée et de l'asthénie on ne note aucun symptôme nerveux anormal ; il n'y a ni douleur, ni arthralgies.

Les jours suivants, les symptômes ne se modifient pas ; le pouls est à 80 le matin, à 100 le soir. Le malade frissonne au début de l'après-midi, a des transpirations extrêmement abondantes la nuit. Il s'alimente assez bien le matin, et son poids reste à peu près stationnaire aux environs de 76 kgr. 500.

Une hémoculture pratiquée le 1^{er} juin pousse au bout de cinq à six jours et révèle une infection due à un microcoque ayant tous les caractères morphologiques, cultureux et biologiques du *micrococcus melitensis*.

Une première inoculation intradermique de mélitine est pratiquée le 29 mai. La réaction locale est intense. Elle ne s'accompagne d'aucune réaction générale et ne modifie en rien l'évolution de la courbe thermique ondulante caractéristique.

Une deuxième inoculation intradermique de mélitine est pratiquée le 9 juillet ; elle donne le même résultat : réaction locale violente, sans aucune action sur la température ni sur l'état général.

Le 23 juin, une injection dans la veine : 0 gr. 10 de tryptaflavine, soit 10 cmc. d'une solution à 1/100. Aucune modification de la courbe thermique n'est constatée à la suite de cette injection.

Le 25 juin, nous pratiquons une deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 30 de tryptaflavine. Le soir, la température qui la veille était à 38°7, ne monte qu'à 38°. Le lendemain matin, elle s'abaisse à 36°3 et reste normale les jours suivants. En même temps disparaissent tous les symptômes subjectifs. Cependant, nous constatons que la rate est encore hypertrophiée, et accessible au palper.

Aussi, le 29 juin, nous pratiquons une troisième injection intraveineuse de 0 gr. 30 de tryptaflavine. A la suite de cette injection, la rate reprend son volume normal.

Le 3 juillet, nous injectons 0 gr. 40 de tryptaflavine.

Le poids monte rapidement : de 74 kgr. 500 le 28 juin il passe à 75 kgr. 300 le 4 juillet et 77 kilogrammes le 11 juillet.

Le 13 juillet, la température monte à 38°6 et une nouvelle courbe se dessine les jours suivants. Le 18 juillet on injecte 0 gr. 20 de tryptaflavine ; la température redevient normale le soir même. On injecte 0 gr. 20 de tryptaflavine le 20, et 0 gr. 30 le 22.

Depuis ce moment, la température est restée normale, l'état général est parfait. Le poids est actuellement de 86 kilogrammes.

Il résulte de cette expérience que, chez un malade atteint de fièvre de Malte indiscutable, comme l'avaient prouvé l'examen clinique, la réaction positive à la mélitine et l'hémoculture, la température a été

coupée en moins de 24 heures à deux reprises à la suite de l'injection intraveineuse de 0 gr. 20 de tryptaflavine.

Le traitement par la mélitine avait été tenté; malgré des réactions locales violentes et prolongées, l'évolution de la maladie n'avait subi aucune modification appréciable.

Au contraire, la tryptaflavine a jugulé presque instantanément la maladie, qui évoluait depuis près de deux mois.

Avec 0 gr. 10 : aucun résultat.

Avec 0 gr. 20 : chute de la température en moins de 12 heures, disparition des phénomènes généraux; 18 jours plus tard, rechute.

Cinq jours après la reprise de la température, on injecte 0 gr. 20 de tryptaflavine : brusque défervescence. Depuis ce moment, état parfait, la guérison semble définitive.

La chute brusque de la température se substituant à la descente en lysis, qui a lieu d'ordinaire lors de la terminaison de la fièvre de Malte, rend impossible l'hypothèse d'une coïncidence.

Technique de l'administration intraveineuse de la tryptaflavine.

MM. Darré et Laffaille proposent la méthode suivante :

1^o *Injection intraveineuse*, 0 gr. 10 pour tâter la

susceptibilité du sujet et parer aux accidents possibles par idiosyncrasie.

Une deuxième injection intraveineuse de 0 gr. 20, dose utile au point de vue thérapeutique, sera faite deux jours plus tard.

Pour consolider, une troisième injection intraveineuse de 0 gr. 30, 3 jours après la précédente.

Il sera même possible de faire, 4 jours plus tard, une quatrième injection de 0 gr. 40.

« Cette méthode des doses progressives, à intervalles basés sur l'élimination du produit injecté, paraît la meilleure, à la fois pour éviter au malade tout accident sérieux d'intoxication médicamenteuse (qui n'ont d'ailleurs jamais été observés par ces auteurs) et pour lui assurer une guérison solide sans rechute. »

D'autres observations ont depuis été publiées qui montrèrent tout l'intérêt de cette thérapeutique, tel le cas rapporté par MM. Janbon et Duponnois de Montpellier qui traitèrent par la méthode Darré et Laffaille une fièvre ondulante de longue durée avec déterminations ostéo-articulaires persistantes (spondylite et sacrocoxite).

Il s'agissait aussi d'un cas particulièrement prolongé et rebelle d'infection mélitococcique.

On pratiqua d'abord une série de douze injections de stock-vaccin antimélitococcique (Ranque et Senez) à la dose d'un centimètre cube tous les deux jours ; aucune amélioration ne fut obtenue.

Une cinquantaine de séances quotidiennes d'irradiations infra-rouges et de massage amenèrent une sédation lente mais nette des phénomènes douloureux et fonctionnels, mais n'exerça aucune influence sur la courbe thermique qui continua à présenter des ondulations typiques.

La chimiothérapie acridinique fut alors tentée.

On pratiqua une série d'injections intraveineuses de gonacrine aux doses progressives de 10, 20, 30, 40 egr. (soit 10, 20, 30, 40 cmc. de la solution 1 p. 100). Les injections étant séparées les unes des autres par des intervalles de plus en plus grands (1, 2 et 3 jours).

Les réactions immédiates constatées furent :

Sensation gustative très particulière et désagréable.

Bouffées de chaleur au visage.

Sensation de battements des tempes.

Pesanteur périnéale.

en même temps, que les urines prenaient une coloration jaune intense et qu'apparaissait un ictère gonacrinique.

Plus tard, le malade accusait une céphalée légère, de la lassitude et de l'anorexie ; ces sensations avaient disparu le lendemain.

Sous l'influence de ce traitement, les phénomènes douloureux disparurent complètement, les troubles fonctionnels s'amendèrent, la courbe thermique se stabilisa aux environs de 37°.

Ultérieurement le malade demanda lui-même qu'on lui « consolide sa guérison » et reçut encore 3 injections de gonacrine : 0,20, 0,30 et 0,40.

Ce cas est particulièrement intéressant, la méli-tococcie traitée par MM. Janbon et Duponnois évoluait depuis 11 mois et s'accompagnait de spondylite et d'arthrite sacro-iliaque avec importantes lésions radiologiques, hyperalbuminose rachidienne, impotence des membres inférieurs. La vaccinothérapie avait échoué et l'hémoculture restait positive au 264^e jour. La gonacrine procura une guérison rapide, fonctionnelle, anatomique et radiologique. M. Lisbonne considère la chimiothérapie de la fièvre de Malte comme pleine d'avenir.

Le Dr Aubert a traité deux malades atteints de méli-tococcie par la trypaflavine :

OBSERVATION III

J..., 46 ans, début de la maladie en juin 1928. Symptômes typiques de méli-tococcie (fièvre, asthénie, sueurs). Entre à l'hôpital de Clermont en septembre. Agglutination à partir de 1/100 j = 1/500, traitement par la vaccinothérapie : aucune influence.

Le 17 novembre, traitement par la trypaflavine aux doses successives de 0,10, 0,20, 0,30, 0,40. La température s'abaisse à partir de la 3^e injection et le malade devient complètement apyrétique à partir de la 5^e.

A la date du 12 janvier, il écrit qu'il se considère comme complètement guéri depuis un mois.

J... fils, 19 ans, début en juillet 1928, même histoire clinique que le père. Agglutination + forte au 1/500. Traitement par la vaccinothérapie inefficace.

En novembre, injections de trypaflavine.

Par suite de difficultés, les injections sont suspendues pendant une quinzaine de jours, on note cependant une défervescence. Ce malade apyrétique sort de l'hôpital avec son père.

Mais le 6 janvier, il va à la chasse, rentre très fatigué, souffrant violemment des articulations du genou et de la hanche. Température oscillante entre 37°5 et 38°3.

Ajoutons que Mlle J..., atteinte de la même maladie a été guérie nettement par le vaccin.

Dans un des cas rapportés ci-dessus, inaccessible à la vaccinothérapie, la trypaflavine a amené une guérison rapide.

Dans l'autre, l'agent thérapeutique ayant été appliqué incorrectement et insuffisamment, la maladie semble avoir repris son cours après une période de régression.

OBSERVATION IV

A la suite des travaux de Darré et Laffaille, Bethoux de Grenoble traite par la même méthode une malade atteinte de fièvre de Malte à forme pulmonaire dont il put contrôler la guérison clinique par l'hémoculture, ayant pu la suivre pendant plus de six mois

Voici le résumé de son observation :

L... Léa, 20 ans, femme de chambre, entre à l'hôpital de Grenoble le 18 mars 1929 pour tuberculose pulmonaire au

début, malade depuis quinze jours environ, son état fut rapporté tout d'abord à la grippe, mais devant la persistance de la fièvre et l'apparition de la toux, le diagnostic de bacillose fut envisagé.

A son entrée, l'examen pulmonaire fait porter le diagnostic de cortico-pleurite droite. La malade est vue le 10 avril 1929 par M. Bethoux qui est frappé par le contraste qui existe entre l'excellent aspect physique et la température élevée, la malade ne présente ni asthénie, ni arthralgies, ni sueurs profuses ; il n'existe qu'une petite toux sèche sans expectoration ; l'examen de l'appareil pulmonaire montre la présence d'un foyer congestif cortical au sommet droit. Cette région est à la radio un peu plus obscure que la région correspondante gauche, pas d'expectoration.

Appareil circulatoire normal, pouls régulier 114.

Appareil digestif et abdomen :

Pas d'anorexie.

Selles normales.

Pas de constipation.

Foie légèrement hypertrophié, indolore.

Rate augmentée de volume à la percussion, n'est pas palpable.

Urines normales.

Etat général relativement bon.

La température élevée 39° le soir, 38° le matin, ébauche le type de courbe ondulante.

Malgré l'absence de sueurs, d'asthénie et d'arthralgies, on incline vers le diagnostic de fièvre de Malte.

Une intradermo-réaction à la mélitine de Burnet, un séro-diagnostic de Wright, une hémoculture, se montrent

tous trois positifs, et le D^r Reilly peut identifier le germe isolé comme étant un *micrococcus melitensis* authentique ; le lendemain même, 11 avril, une première injection intraveineuse de 10 cmc. de trypaflavine à 1 p. 100 (soit 0 gr. 10) est pratiquée, elle est bien supportée ; la toux, deux jours après, devient moins fréquente, le foie et la rate ont diminué de volume, la température est moins élevée.

L'intradermo réaction à la mélitine ne laisse plus de trace sur la peau à partir du 12 avril.

Le 13 avril, deuxième injection intraveineuse de trypaflavine, 20 cmc. d'une solution au 1/100 (0 gr. 20) réaction assez forte.

Le 16 avril, troisième injection de 20 cmc. bien supportée, pas de frissons, température modérée.

Amélioration sensible de l'état pulmonaire.

La température baisse régulièrement et se rapproche de la normale.

• L'intradermo-réaction à la mélitine est positive.

Le 23 avril, quatrième et dernière injection intraveineuse 20 cmc. (0 gr. 20) injection bien supportée, l'amélioration pulmonaire persiste, l'état général est bon, la température oscille entre 37° le matin et 38° le soir, elle est régulière.

Une intradermo réaction pratiquée le 25 avril est négative.

Le 13 mai, la température est normale depuis 10 jours, l'appareil pulmonaire et le foie sont normaux, la rate est encore perceptible.

Une hémoculture est pratiquée qui, après 8 jours d'étuve, permet d'identifier un *mélitensis* qui a gardé tous ses caractères morphologiques mais pousse lentement.

Le 20 mai, la malade sort sur sa demande en excellent état.

Elle est revue le 19 septembre, quatre mois après sa sortie du service, elle a repris son travail depuis 2 mois, a pris 2 kgr., l'examen clinique est normal.

Une hémoculture conservée plus de quinze jours à l'étuve est absolument stérile, tous les repiquages sur gélose ont été négatifs.

La guérison clinique et bactériologique paraît certaine.

Bethoux conclut qu'il faut considérer la trypaflavine comme un des médicaments les plus intéressants parmi ceux que l'on a proposé pour combattre la fièvre de Malte et que son innocuité et son efficacité doivent en encourager l'emploi contre une affection qui paraît se développer dans notre pays.

Nous-même, avons pu suivre à l'hôpital de l'Institut Pasteur dans le service de M. Veillon, avec René Martin et A. Laffaille, une fièvre de Malte guérie par la chimiothérapie acridinique,

OBSERVATION V (inédite).

Olga J. . . , 33 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 10 septembre 1929, pour fièvre continue durant depuis quelques jours.

A son entrée, c'est le diagnostic de fièvre typhoïde qui est posé, le début était en effet progressif et remontait à 10 jours environ. La malade s'était plainte tout d'abord de céphalée

s'accompagnant de fatigue générale, d'inappétence et de constipation.

Depuis une huitaine, la température s'était élevée progressivement et atteignait 40° à son entrée.

A l'examen :

Le pouls était dissocié, dicrote, battant à 96.

La rate était percutable sur 4 travers du doigt.

Le ventre était légèrement ballonné et il existait un léger gargouillement dans la fosse iliaque droite.

C'est tous ces symptômes qui avaient fait porter le diagnostic de fièvre typhoïde.

Il est à signaler toutefois que cette femme ne présentait ni tufphos, ni taches rosées lenticulaires, et que dans ses antécédents on relevait une typhoïde grave survenue à l'âge de 12 ans.

Une hémoculture pratiquée par le Dr Laffaille restait après 48 heures négative.

Tous ces symptômes rendaient bien problématique le diagnostic porté à l'entrée.

Par ailleurs, l'auscultation des poumons et du cœur ne montrait rien d'anormal, les urines ne contenaient pas d'albumine; à part une asthénie marquée, une céphalée rebelle, l'examen du système nerveux ne montrait rien d'anormal.

En l'espace de six jours, la température tombait progressivement en lysis pour atteindre 37° le 16 septembre.

Pendant quelques jours la malade pouvait être considérée comme guérie lorsqu'à partir du 22 septembre la température se remit à monter pour atteindre à nouveau 40° le 29.

Devant cette rechute, l'idée d'une fièvre de Malte vint à

l'esprit d'autant plus que cette jeune femme pratiquait régulièrement chaque semaine les séro-diagnostic de fièvre de Malte au laboratoire.

Une réaction à la mélitine et un séro-diagnostic au *melitensis* furent alors pratiqués et tous deux restèrent négatifs.

Le diagnostic de fièvre de Malte put être affirmé néanmoins grâce à la première hémoculture qui fut à nouveau repiquée et permit de mettre en évidence un *micrococcus melitensis* typique.

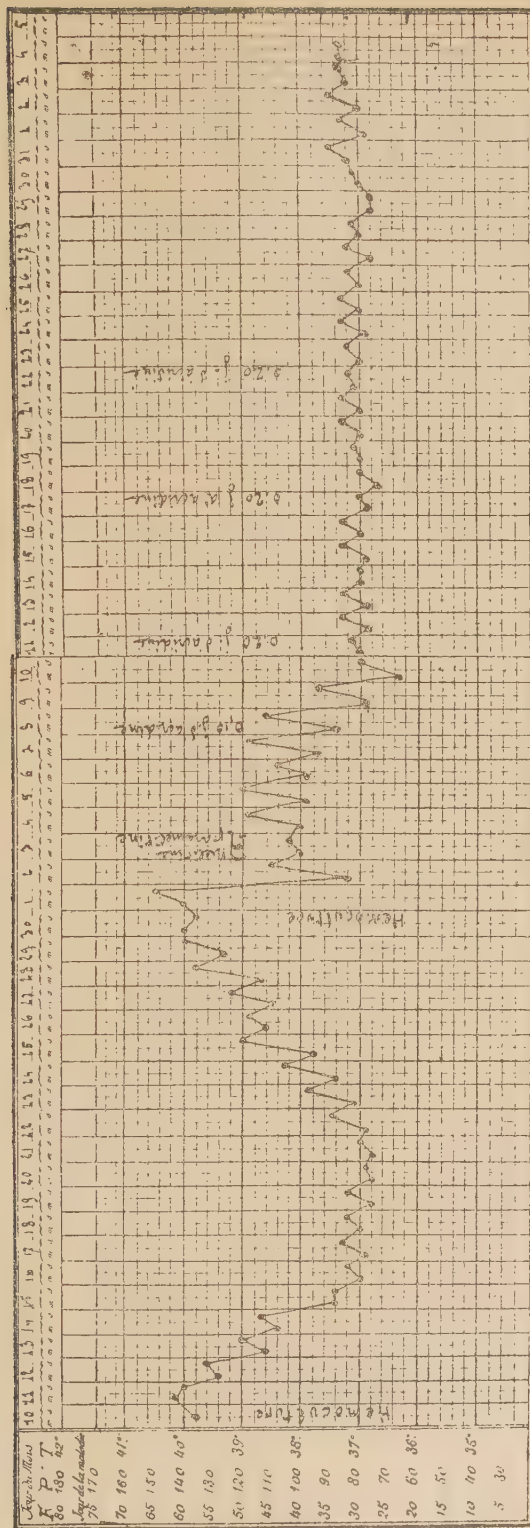
Le diagnostic posé 10 cgr. de jaune d'acridine furent injectés. La température qui, nous devons le dire, était en décroissance depuis 24 heures descendit en lysis pour atteindre 37° le 11 octobre. Une seconde injection de 0,20 cgr. de jaune d'acridine fut pratiquée le 11 octobre. *Il est à remarquer qu'au cours de ce traitement aucune réaction de choc ne se produisit et que l'on ne put noter aucune ascension thermique.*

Depuis cette date la température se maintint constamment aux alentours de 37°.

Une troisième, puis une quatrième injection de 20 cgr. chacune furent pratiquées le 17 puis le 22 octobre à seul but de consolider la guérison.

Depuis cette date, aucune rechute ne s'est produite, la convalescence fut rapide et après un mois la malade put reprendre son service.

En résumé, il s'agissait d'une fièvre de Malte contractée au laboratoire, durant depuis un mois environ, qui fut guérie d'une façon définitive et



avec une rapidité remarquable par la chimiothérapie acridinique.

Certes, on pourrait objecter que c'est au cours d'une phase de défervescence spontanée que la médication fut instituée, il nous semble pourtant indéniable que la trypaflavine ait agi dans ce cas. Aucune rechute n'ayant par la suite été constatée, ce qui cadre bien mal avec ce que nous connaissons de la fièvre de Malte :

Aussi, nous croyons-nous permis d'enregistrer ce succès à l'actif de la trypaflavine.

Dans notre dernière observation il s'agissait d'une fièvre de Malte de date relativement récente. Or, on sait, comme le rappelaient encore dernièrement Reilly et Coste, que ces septicémies sont surtout difficiles à guérir quand elles datent de moins d'un mois. Au fur et à mesure que la maladie se prolonge, elle parvient à une sorte de maturation qui permet à l'organisme d'exploiter les effets du choc. Ceci explique que durant le premier mois, la protéinothérapie, qui agit uniquement par choc, soit vouée presque fatalement à l'insuccès.

Il n'en est pas de même pour la thérapeutique acridinique qui nous a rapidement donné un succès complet. On ne peut d'ailleurs invoquer, pour la médication à base d'acridine, l'action de choc, car nos injections n'ont été suivies d'aucune réaction générale ni fébrile. Il semble bien plutôt que ces colorants soient doués pour le mélitensis (ainsi que pour le gonocoque et le méningocoque, germes

qui ont de nombreux caractères communs) d'un pouvoir stérilisant extrêmement actif.

Quoi qu'il en soit, la chimiothérapie acridinique, du fait de la facilité de son emploi, de sa parfaite tolérance et des résultats extrêmement remarquables qu'elle détermine, semble bien être le traitement de choix dans les mélitococcies.

CONCLUSIONS

1^o La fièvre de Malte est une maladie en voie d'extension qui, autrefois cantonnée dans le bassin méditerranéen se rencontre aujourd'hui dans le monde entier. Son évolution vers la chronicité et son extension ont permis à Ch. Nicolle de dire que la mélitococcie est une « maladie d'avenir ».

2^o Les traitements proposés jusqu'à ce jour contre la mélitococcie, mis à part la vaccinothérapie qui compte à son actif certains succès, sont le plus souvent peu efficaces, voire même complètement inopérants.

3^o La trypaflavine semble être le médicament de choix, aux doses élevées proposées par Izar il faut préférer les doses moins fortes conseillées par Darré et Laffaille.

Pour commencer, on fera les injections tous les quatre jours, on tâtera la susceptibilité du sujet par 0,10 centigrammes, puis on injectera 0,20 centigrammes, dose souvent suffisante pour enrayer la maladie.

En aucun cas, on ne dépassera 0,40 centigrammes.

Pour le réglage des doses, on pourra se laisser guider par l'élimination de ce médicament qui ne

semble pas agir par pyrétothérapie mais bien plutôt par une action directe sur le germe à la manière d'un antiseptique énergique qui stérilise en quelque sorte le milieu sanguin.

Vu : le Président de la thèse

NOBÉCOURT.

Vu, le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

MAURELLET.

BIBLIOGRAPHIE

- Ashe.* — Galyt in Malta fever (British med. Journ., n° 2990, 20 avril 1918).
- Aublant et Lisbonne.* — Sur l'épidémiologie de la fièvre ondulante en France (Off. Intern. d'hygiène publique, XXI, 29, 1715).
- Basset Smith.* — The treatment of mediterranean fever by means of vaccine (Journal of trop. med. and hygiene, 1907).
- Bethoux.* — La fièvre de Malte dans le département de l'Isère (Société de Médecine et de Pharmacie de l'Isère. Séance du 24 juin 1927, in Dauphiné Médical, février 1928).
- Bethoux* (de Grenoble). — Fièvre de Malte traitée et guérie par des injections intraveineuses et trypanflavine (Société Médicale des Hôpitaux, 7 février 1930, p. 206).
- Bezançon et Philibert.* — Précis de pathologie générale.
- Bohland.* — Deut. Med. Wooh., 1919, n° 29, p. 797.
- Burnet.* — La fièvre ondulante et le mélitensis (Paris Médical, 4 juin 1927).
- Cambessedes (H.) et Garnier.* — La vaccinothérapie de la fièvre de Malte. Indications techniques et résultats (Paris Médical, n° 12, 1929).
- Carini (A.).* — Lipovaccinazione nella melitococcia (Ann. Clinica Med., Anno XI, 15 décembre 1921, p. 401-407).
- Phenololipoïd N. in experimental infection by M. m. (Chemiotherapic notes) (Journ. Tropic. Med. and Hyg., XXV, 2 janv. 1922).
- Congrès de Médecine Fr. (XX), Montpellier, oct. 1929.*
- Courcoux-Lelong, Cordet.* — Notes sur un cas parisien de mélitococcie (Soc. méd. Hôpitaux, 7 juillet 1922).
- Courtois-Suffit, Garnier et Liège.* — Gazette des Hôpitaux, 1^{er} sept. 1926, n° 70, p. 1125).
- Coury (Alfred).* — La vaccinothérapie dans la fièvre de Malte (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 juin 1922).

- Darré et Laffaille.* — Un cas de fièvre de Malte guéri par les injections intraveineuses de trypaflavine (Bull. Académie de Médecine, t. C, 1928, p. 996).
- Debré (Robert), Marie (Julien), Giroud (Paul).* — Fièvre ondulante autochtone, produit de l'épreuve à la mélitine de Burnet (Soc. Méd. des Hôpitaux, 16 décembre 1927).
- Duran (de Cottes).* — Revista Española de Medicina y cirugía, sept. 1919.
- Ehrlich et Bechold.* — Zeitschr. f. phys., Ch. XLVII, p. 173, 1906.
- Ferro (P.).* — La protéinothérapie nella febbre mediterranea (Gazetta degli Ospedali, anno XLII, n° 26, 31 mars 1921).
- Fischer und Mauger.* — Untersuchungen über Immunisierung gegen Mittelmeerfieber, VI Ueber Toxizität verschiedener Impfstoffe gegen Mittelmeerfieber (Zeitschr. f. Immunitätsforsch., LXX, 1930).
- Fiessinger et Blum.* — Fièvre de Malte à forme ambulatoire traitée par la vaccinothérapie.
- Fontanel Gouel.* — Fièvre de Malte et Gonacrine (Arch. Soc. des Sciences méd. et biol. de Montpellier, t. I, 1929-1930, p. 23).
- Izar.* — Chimiothérapie de la mélitococcie, in Ressegna internazionale di Clinica e Terapia, t. VI, n° 11, nov. 1927.
- Izar et Mastrojeni.* — Sur la chimiothérapie de la fièvre de Malte (Boll. della Soc. di Biol. Speriment., déc. 1926, Riforma Medica, 1927, n° 5).
- Janbon et Duponnois.* — Fièvre ondulante de longue durée avec déformations ostéo-articulaires (spondylite et sacrocoxite), traitement par la gonacrine (Arch. Soc. des Sciences méd. de Montpellier, t. III, 1929, p. 153).
- Jausion, Diot et Vourexakis.* — Bull. Ch. med., t. XCIII, n° 22, 1925.
- Lauze.* — Douze cas de maladies infectieuses graves traitées par le choc colloïdo-clasique (Sud Médical, 15 avril 1922).
- L'autohémothérapie ne guérit pas la fièvre de Malte (Bull. Soc. des Sc. méd. et Biol. Montpellier, 5^e année, juillet 1924, p. 458-464).
- Ledoux, Archer, Clerc.* — Fièvre ondulante d'origine bovine (Soc. méd. des Hôp., 17 février 1928 et Revue de Méd., n° 9, 1928).
- Lemierre, Marchal, Jaubert.* — Un cas de fièvre ondulante au-

- tochtone. Valeur diagnostique et thérapeutique de l'intradermo-réaction de Burnet (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 16 décembre 1927).
- Lisbonne*. — Fièvre de Malte et autovaccinothérapie (Soc. des Sc. Méd. et biol. de Montpellier, janvier 1924, 4 juillet 1924).
- Lisbonne* et *Devèze*. — La séro-agglutination et la vaccinothérapie de la mélitococcie (Soc. des Sc. Méd. et biol. de Montpellier, 4 juin 1928).
- Lisbonne* et *Carrère*. — Etiologie de la mélitococcie (Journ. Médical Français, mai 1929).
- Lisbonne* et *Balmes*. — Chimiothérapie de la mélitococcie (C. R. Soc. de Biologie, t. CII, 1929, p. 1573).
- Injection de trypaflavine à des brebis infectés expérimentalement par le mélitensis. Essai de traitement par la trypaflavine (Ibid).
- Martel* (H.), *Renault* (J.), *Césari* (E.) et *Lévy*. — Sur la transmission de la fièvre méditerranéenne par les troupeaux ambulants de chèvres laitières (Bull. Académie de Médecine, 3^e série, t. XCI, 27 mai 1924).
- Montel*. — Une petite épidémie familiale de fièvre ondulante. Rôle de la contagion directe (Soc. Méd. Militaire française, n° 5, 1929).
- Neufeld*, *Shiemann* et *Baumgarten*. — Deut. Méd. Woch., 1920, n° 37, p. 1013.
- Nicolle* (G.) et *Cornil*. — Vaccination préventive par voie digestive chez l'homme (C. R. Académie des Sciences, CLXXIV, 13 mars 1922, pp. 724-727).
- Olmer* (d'). — La mélitine de Burnet. Son intérêt pour le diagnostic, traitement et la prophylaxie de la fièvre de Malte (Journal Médical français, mai 1929).
- Panisset*. — La fièvre ondulante et l'avortement épizootique (Revue Générale de Méd. vétérinaire, XXXIX, 1920, p. 129).
- Partearroyo* (de F.-R.). — La quimioterepia en la fièvre de Malta (Arch., Méd. Cirurg. y Especialid., XI, 14 avril 1923, pp. 62-66).
- Ranque* et *Senez*. — 200 cas de fièvre de Malte en Provence (Marseille Médical, 15 juillet 1923).
- Reilly* et *Coste*. — Au sujet du traitement de quelques septicémies (Bull. Méd., 1929, p. 326).

- Roger (H.)* (de Marseille). — Formes cliniques de la mélitococcie (Journal Médical français, mai 1929).
- Roziers (H.)*. — La fièvre de Malte dans le Haut Var (Progrès Médical, 25 mars 1922).
- Fièvre de Malte et abcès de fixation (Progrès Médical, 23 déc. 1922).
- Roziers (d'Aups)*. — Traitement curatif de la mélitococcie (Journal Médical français, mai 1929).
- Sentis*. — Traitement de la fièvre de Malte par l'autovaccin, (Bull. Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier, 3^e année février 1922, 214-216).
- Sergent (Ed.) et Lhéritier (A.)*. — Essais de sérothérapie dans la fièvre ondulante (Ann. de l'Institut Pasteur, t. XXXIII, mai 1919).
- Soulayre (O.)*. — Recherche d'une méthode de colloïdothérapie dans la fièvre méditerranéenne (Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris, III^e série, XLV, 18 février 1921).
- Toullec (F.) et Blanchard (M.)*. — Sur le traitement de la mélitococcie par la protéine des Br. abortus (Bull. Soc. Path. Exot., XXII, 1929).
- Wendt*. — Zur Vakzinotherapie des Febris undulans (Bacillus abortus Bang). (Münch. Med. Woch., IV, 1929, p. 149).
- Ziemann (H.)*. — Ueber die Behandlung des Maltafiebers und des infektiösen Abortes der Rinder mit Kollargol und ähnlichen Präparaten (Deutsche Med. Wochenschrift, XLVII, 5 mai 1921, p. 500).

